

＊特別講演

6月1日（土） 16時20分より

「臨床検査. 21世紀への展望」

自治医科大学臨床病理学教授

河 合 忠 先生

人間社会は、農業社会、産業社会を経て、まさに第3の波、超産業社会へと突入しつつある。その特徴として、産業社会からの脱皮、個別化・多様化・分散化、そしてコンピュータ化が挙げられている。

その流れの中で、医療も集中化から分散化へ、と変革しつつあるし、それに伴い臨床検査へのニーズも同様に大きな転機を迎えている。そして、医療行政の変革もまた臨床検査の将来にとって大きな変動要因となりつつある。

臨床検査の技術については、機械化・自動化・システム化と簡易化・ベッドサイド化の2極化を辿り、さらに新しい分子生物学的技術の導入は医療の質を大きく変えようとしている。

臨床検査のworkloadは、医療のニーズがあり進歩する限り、増大することは必至である。しかし、そのworkloadを誰が効率よく分担するのかは必ずしも予断を許さない。このような臨床検査の変革の流れの中で、臨床検査を担当してきた専門家である我々にとって、新しい時代への意識改革、すなわち「革質」が不可欠である。

*教育講演(Ⅰ)

6月1日(土) 11時00分より

「検査領域の標準化」

浜松医科大学臨床検査医学教授

菅野剛史先生

【はじめに】

標準化という作業は、工業界を含め医療の領域でも、いや、あらゆる分野・領域で必要なものである。そして、これはビジネスであり、申し合わせ事項として規格が設定され、ガイドラインが整備される。大学を含め、自由な研究環境に置かれてぬくぬくと育ったものには、なんと窮屈な世界ともいえるが、ビジネスの世界では最も重要なのが標準化の作業である。

鉄鉱石の鉄の含有量を測定するのに、国際的に標準化された測定体系がなかったら、国ごとに鉄の含有量が異なることもあり得るので鉄鉱石の売り買いにどのような混乱がもたらされるか？標準化は、そのような事例から始まることになる。臨床検査の標準化が望まれるのも、計測された数値が診断の基準とされるようになってからである。打診法が、聴診法が診療の手法であった時代にその精密度・正確度は医師個人が管理するものであり、個人の責任でそれらの診断技法を管理していた。拙劣な診断技法は誤診につながり、個人が未熟な医者として責任をとればよかった。しかし、計測の数値が診断に用いられるようになると、計測値の管理が非常に重要になる。度量衡で秤と身長計の正確度が管理されているから、肥満度が算出され、共通の目安となるように、計測値の管理と標準化は、臨床医学にとって重要な領域となっていたのである。

一方、標準化と規格・画一化はよく混同される。そして、計測値の標準化を推進するためには、画一・統一化された測定法を用いることになり、新しい測定法の開発は不可能になるとも思われている。しかし、これらは標準化を正しく理解しない人たちの誤解でありこの人たちがビジネスである標準化を研究開発と混同し、標準化を阻害する人たちなのである。

規格とガイドラインに縛られた窮屈さは、これによって得られる社会的なメリットと比較して本当に窮屈なのだろうか？臨床検査の領域ではこの窮屈さは、かなりの部分を自動分析装置と検査システムがカバーしてくれると思ってよい。装置とシステムに対して、規格とガイドラインを十分に満たす「からくり」を組み入れ、新たな志向を別に模索するという考え方が可能な状況ができているといっても過言ではない。

【標準化の過程と志向】

この問題と取り組むときに、標準化は社会的に重要な課題であるという認識が重要である。したがって国家／行政が施策として標準化を推進する姿勢は非常に重要であり、行政の指導なしには標準化は推進されない。工業の領域で通産省がこの役割を演じたように、臨床検査、医学の領域では厚生省がこの役割を演ずるのが重要である。診断のガイドライン、治療のガイドラインを作成していく過程で、計測値の標準化なしに、これらのガイドラインの作成はあり得ないという観点からも

行政は標準化の重要性については意識しているはずである。

一方、標準化は取り決め事であり、取り決めに対する了解事項である。規格も、ガイドラインも取り決め事であり、了解事項であるから、各領域の了解が得られるまでは作動しない。しかし、取り決め事が、いろいろな関連する領域で相互に了解が得られるためには、誰かが（公的機関が）、どこかで、その取り決め事を提案し、それを公開し、了承を得る手続きを進める必要がある。まさに標準化のこの了承の手続きを理解したときに初めて標準化は推進されるものと思われる。

標準化の推進に行政が重要な役割を持つことを述べたが、一方では、民間では、この標準化の志向の認識がなければ標準化は始まらないのである。この過程でNCCLSが設立された経緯を振り返ることは意義がある。

【NCCLS設立の経緯とその業務】

NCCLS設立の背景にあるのは、1965年のメディケア・メディケイド制度の発足にある。これらの制度が発足したときに、米国では臨床病理の関連領域は整備され、認定制度も確立されていた。検査の品質保証の問題が議会で論じられるための背景はできあがっていた。CLIA・67が定められ、その実施機関としてNCCLSが1967年に設立され、民間団体として活動を開始した。しかし、その経緯には行政が関与する裏地ができあがっていたのである。そして、その業務・使命として

- 1) 標準法、および標準品が、国内外にコンセンサスを得るための手続きを示し、コンセンサスが得られた標準法、標準物質の利用に関するガイドラインについて、再評価しながら品質の維持につとめる。
- 2) 臨床検査のテストの製品・性能を評価し、普及・サービスに関する教育研究プログラムの提供、カンファレンスなどを開催して普及につとめる。
- 3) 国際的な標準化を目指し、提案されている標準法／標準品が国際的協力を推進する中でコンセンサスを得ていく過程を支援する。

などが掲げられている。

この経緯から、85年にはWHOの臨床検査標準化の協力団体としてセンターを開設、南米地域にも新たな活動を開始した。さらに、88年にはCLIA・88の勧告法の作成に中心的な役割をなし、National Reference System for Clinical Laboratory (NRSCL) を設立し、実績を全米に確立した。そして、1994年世界標準化機構 (ISO) の中にISO/TC212が発足すると、米国のアクセス機関として委任されている。

この経緯の中でNCCLSは、標準法を規格・ガイドラインとして提示し、公開し、意見を求め、広報する中でコンセンサスを得るという実績を積み重ねている。

【JCCLSの発足】

NCCLSに遅れること15年、1983年10月に第12回世界病理・臨床病理学会議が東京で開催されたのを機にして、会議中にNCCLSおよびECCLSの関係者と意見の交換が行われ、翌年JCCLS設立の準備会が発足し、1985年8月に設立総会が開催された。

しかし、この時期に日本において、標準化の必要性は認められたものの、標準化に至る道筋に関しては、一般的に理解が得られている状況ではなかった。初期のJCCLSがJCCLSレポートを介して、臨床検査の標準化に関する文献などを掲載し、啓蒙を図ることに留まったのは、わが国

での標準化への志向ならびに手順の必要性が十分に理解されていなかったことにも由来する。

1991年にJCCLSに新たな転機が訪れた。「外部精度管理の今後のあり方」に対して厚生省より厚生科学研究補助がなされ、この成果を見ると同時に、その活動範囲を、従来の「臨床検査の標準化のための協議」の域を脱し、「臨床検査の標準化のための協議、検討および提案」にまで踏み込んだのである。標準化の協議に対して手順が定められると同時に、出版物に対して認識番号、加盟学会からの勧告法の提示に対する取り扱いが定められ、ようやくJCCLSは標準化の歩みに対して作動することになった。成果は尿沈渣、血漿蛋白標準物質などで確実にあがりつつある。そして、1995年には、ISO/TC212の日本の窓口を引き受けるまで実績が評価されつつある。

【標準化のための協議事項、協議手順】

標準化のために提案がJCCLSでなされる場合に協議事項、協議手順を定めることは重要なことである。

JCCLSが協議する事項は、標準、指針、および委員会の報告である。これらの事項は幹事会でまず協議されるが、JCCLS加盟各会員、学会または幹事会構成委員から協議事項は文書をもって協議の申請がなされる。

この申請が幹事会で採択されると、幹事会は適切な協議機関として専門委員会を設置する。専門委員会で十分に協議された事項は提案、試案、承認のステップを経て公表される。協議の対象となる標準とは、臨床検査の標準化に必要な測定法、標準物質であり、具体的な例として、血漿蛋白標準物質、CRM470をあげることができる。幹事会構成員より申請され、協議機構として血漿蛋白標準委員会を組織し、協議の上JCCLSで血漿蛋白の標準品として公認された試料である。

【加盟学会からの勧告法の提案】

加盟学会が作成した勧告法は、勧告法の作成の手順が明確にされていることを前提として、幹事会はこれを手順に従って協議し、JCCLSとして公開する事ができる。ただし、この場合に内容に対する責任は原則としてこれを提示した加盟学会が負うものである。具体的な例としては、日本臨床化学会の酵素活性測定 の勧告案があげられる。しかし、このように手順に沿った協議と公開がなされると、標準化は著しく促進されるものである。これは標準化の達成度を確認する外部精度アセスメントで、酵素活性のAST、ALTの施設間バラツキの解消をみても実効として理解することができる。

【標準化とリファレンスシステム】

臨床検査領域における標準化とは画一化でないことはすでに述べた。標準化は広い底辺にコンセンサスを得ることである。コンセンサスを得るために、上位の測定法の値を正しく下位の測定法へ伝達しうるリファレンスシステムに対する十分の理解である。伝達性(Transferability)を確保することが標準化の基本である。また、伝達性の確立された下位の測定法の計測値は、上位の測定法に遡行して(traceability)一致性が確認されなければならない。リファレンスシステムとはこの伝達性、遡行性が確立することを示すものである。

そして、至適化とは、正確性、精密性を容易に獲られる条件を確立することである。そこで、測定法の水準の定義とその計測値の伝達が課題となる。

まず、測定される物質が、評量可能な物質で、絶対基準法が確立されているものは図1に示すよ

うに測定値は絶対基準法、実用基準法を介して日常検査に伝達されるものである。そして、絶対基準法から実用基準法へは第一次標準物質を介し、実用基準法から日常検査法へは第二次標準物質を介して測定値の正確性は伝達される。しかし、酵素活性測定のように、絶対基準法が設定できない例では、勧告法が最上位の測定法に位置づけられる。勧告法は至適化を完成させた方法と位置づけられ、この方法で値付けがなされた標準試料又は認証された試料を用いて日常分析の測定法へ酵素活性値が伝達される。図2はそのリファレンスシステムをまとめた。今日、利用可能な認証試料は存在していないが、日本臨床化学会では平成8年中には、この認証試料を供給する予定である。勧告法が整備され、認証試料が供給されれば、酵素活性測定に対しては、標準化が促進されることになると思う。

一段とさらに、血漿蛋白のような例はどのように扱われるかを図3に示した。この例でははじめに標準物質を規定し、その値の伝達を持ってリファレンスシステムとする体系である。ただし、ここで用いられる方法は日常用いられているいくつかの測定法を利用し、すでに存在しているWHOなどの標準物質を用いて値付けがなされた標準試料ということになる。具体例としてJCCLSでのCRM470の公認にいたる過程があり、この試料を活用して標準化が推進されつつある。

【ま と め】

標準化を具体的に推進するには、トップダウンとボトムアップの両方からの力が均整にとれて作動することが重要である。トップダウンの方向は、JCCLS（日本臨床検査標準協議会）のような組織が、標準法、標準物質の設定などの協議の手順に沿って規格、ガイドラインを設定していく作業であり、定められたものを、さらに見直していく過程と場を提供することである。

一方、ボトムアップの力は、関係各団体がJCCLSの不具合を指摘していく作業である。それと同時に、リファレンスシステムを正しく理解し、日常に業務の場で標準化を達成していく仕事である。この関係は、JCCLSを構成する各団体で十分に認識されつつある。今後、標準化を達成していくために、各自がその努力すべき矩を自覚し、協調関係を保ち、弛まぬ歩みを続けることが重要と考えたい。

【参 考 資 料】

- 1) 1995、Member/Volunteer, Handbook and Directory. NCCLS Programs, Projects, committee, members, staff, Bylaws and administrative procedure.

＊教育講演(Ⅱ)

6月2日(日) 10時50分より

「検体サンプリングにおける問題」

福島県立医科大学臨床検査医学教授

吉 田 浩 先生

検査部内での精度管理は著明に改善されてきているが、検査部以前の問題は相変わらずで、問題が多いことを認識しなければならない。これは、検体採取を直接行う看護婦・医師それに患者自身が、適切な検体採取法やその後の管理についての正確な知識が乏しいことや、責任についての認識が不明確なことも原因となっている。

今回、サンプリングに関する検討について、基礎的なことも含め、我々が行ってきた成績の一部を報告する。具体的には、便潜血反応・赤血球K-flux・補体価測定・中性脂肪(TG)測定・PCR・凍結融解検体などである。

以下、要約する。

1 〔便潜血反応〕

トイレ洗浄剤中の界面活性剤はHbの抗原性を低下・消失させる。便採取時、洗浄液と接触させないように指示する。

2 〔赤血球K-flux〕

赤血球低温保存でKが遊出する。4℃、24hr→37℃、3hr保存での細胞外液K濃度差がK-チャンネル能を評価できる。種々薬剤がK放出を引き起こす。

3 〔TG値と血液採取〕

TG値は、食事、アルコール採取に影響される。前夜の飲酒を禁止する必要がある。

4 〔CH50測定と検体保存〕

CH50測定には血清を用いる。抗凝固剤は低下させる。低温保存で低下する検体保管は、血液採取からの温度管理が必要となる。血清保存容器でも差がある。

5 〔核酸検査と検体〕

抗凝固剤、特にヘパリンや界面活性がPCRでの増幅を阻害する。

6 〔外注検査項目の全血室温保存〕

β -トロポグロブリン、DNA-ポリメラーゼなどが偽上昇。

7 〔凍結血清の融解後の濃度差〕

生化、血清免疫検査項目でFT3以外、著明な濃度差が見られる。下層は高値で、上層は低値。

以上、検体採取や管理上、問題となることを具体的に説明する。